

精子は減少しているのか？

大村, 実
九州大学医学部衛生学講座

<https://doi.org/10.15017/7236541>

出版情報：福岡醫學雑誌. 89 (7), pp.201-206, 1998-07-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：



精子は減少しているのか？

九州大学医学部衛生学講座
大 村 実

は じ め に

昨年の5月に放映されたNHKの教養番組で取り上げられて以来、「環境ホルモン」に対しては社会的にも大きな関心が寄せられており、週刊誌などでは“猛毒の環境ホルモン”、“人類はもう生き残れないのか”、“子供達がキレるのも環境ホルモンが原因か”などといった過激な表現も見受けられる。「環境ホルモン」という用語はNHKの造語であり、学術的には内分泌攪乱物質（endocrine disruptor）という用語が用いられている。内分泌攪乱物質とは「内分泌系の機能変化を引き起こし、その結果として生物やその子孫（および生物集団）に悪影響を与える外来性の化学物質（およびその混合物）」のことである。そして、ヒトに対する悪影響として最も危惧されているもののひとつが精子数の減少（およびそれに伴う生殖能力の低下）であろう。本稿では、ヒトの精液の精子濃度の経年変化に関する最近の論文を紹介していくことにする。

Carlsen らによるメタアナリシス⁸⁾

1992年に発表されたこの研究は、この50年間でヒトの精液の精子濃度が半減したという衝撃的なものであり、研究者の間だけでなく社会的にも大きな反響を巻き起こした。精子濃度の経年変化に関する研究としては、我が国でも最もよく知られているものであろう。

この研究は、1938年から1991年までの間に発表された“normal”な男性の精子濃度を調べた61編の論文における精子の平均濃度から、メタアナリシスという統計学的手法を用いて精子濃度の経年変化を推定したものである。解析の結果は、(1)精液の量は、1940年の3.40 ml から1990年の2.75 ml へと20%減少した。(2)精液1 ml あたりの精子数は、1940年の1億1,300万個から1990年の6,600万個へとほぼ半減した。(3)精子濃度の高い男性の割合が減少し、精子濃度の低い男性の割合が増加する傾向が認められた（例えば、精液1 ml あたりの精子数が2,000万個を下回る男性の割合は6%から18%へと3倍に増加した）、というものであった。また著者らは、胎児期における何らかの環境要因による影響が精子濃度低下の原因である可能性を指摘している。

Carlsen らの研究に対する批判

Carlsen らの研究は大きな注目を集めたが、同時に多くの批判も招いた。彼女らの研究に対する批判の主なものとしては以下のようなものが挙げられる。

1. 個々の論文における対象集団の違いを軽視している

Carlsen らの研究では、不妊夫婦の夫・乏精子症者・生殖系異常を有する者を対象とした論文と、精子濃度が高い男性と低い男性を選んで評価した論文を除いた残りを“normal”な男性の精子濃度を調べた論文として解析している⁸⁾。しかし、個々の論文における対象集団は、人工授精プログラムのための自発的精液提供者、研究用の精液提供者者募集の広告に応募した学生、精管切除術施行前の患者、職場で発生した男性生殖機能障害の原因究明のために精

液を提供した労働者など様々であり、これら抽出条件が異なる集団を“normal”な男性集団としてひとまとめに解析していることに対しては、選択による偏り(selection bias)に対する考慮が足りないとの批判がある¹¹⁾。また、この研究では乏精子症者を含む論文を解析対象から外しているが、WHOによる正常男性の精子濃度の定義自体が時代とともに変わってきており(元々精液1 mlあたり6,000万個以上だったものが、1980年には4,000万個以上に、1987年には2,000万個以上に改訂されている)、古い論文では乏精子症者とされていたような男性(=解析対象から外された)が新しい論文では正常者とされた(=解析対象に含まれた)ことで、見かけ上、精子濃度が減少したように見えたのにすぎないのではないかという指摘もある⁶⁾。

2. 禁欲期間および年齢による補正がなされていない

禁欲期間の長さ(duration of abstinence)が精液の性状、とくに精液量および精子濃度に大きく影響することが知られており⁹⁾²¹⁾、WHOの精液検査マニュアルでも精液採取前には最低2日間の禁欲期間を設けるべきだとしている²⁶⁾。Carlsenらの研究では、解析対象とした論文の多くで禁欲期間のデータが記されていないため、禁欲期間の違いによる精子濃度の補正がなされていない⁸⁾。Carlsenらは、61編中32編の論文で3日間以上の禁欲期間が指示されていたとしているが、(1)指示された禁欲期間が守られたという保証がないこと²⁾、(2)3日間以上の禁欲期間が守られたとしても、精子濃度は禁欲期間の延長に伴って10日間くらいまではさらに上昇すること⁹⁾²¹⁾、を考慮すると、これは禁欲期間による補正がなされていないことを正当化する理由にはならないと考えられる。また、年齢が精子濃度に与える影響については、(1)加齢による精子濃度の低下、(2)加齢に伴う禁欲期間の延長による精子濃度の上昇、の両側面があるが¹⁶⁾、年齢が精子濃度に何らかの影響を与えることは間違いないと考えられる。Carlsenらの論文では年齢についても補正がなされておらず、この点でも解析結果に疑問が呈されている²⁾¹²⁾¹⁷⁾。

3. 精子濃度の経年変化を推定する際の回帰方法が正しくない

Carlsenらの研究では精子濃度の経年変化を推定する際の回帰式として一次式(直線回帰)が用いられている⁸⁾。しかし、彼女らが解析対象とした61編の論文のうち1970年代以降に発表された48編の論文(解析対象人数の約90%を占める)だけを見るとむしろ精子濃度は上昇傾向を示していることから、直線回帰による経年変化の推定は正しくないとの批判がある。実際、(1)直線回帰によるモデル、(2)直線回帰だが直線の傾きが1970年に変化したとするモデル、(3)二次曲線回帰によるモデル、(4)精子濃度が1970年に急激に変化し、その前後では一定だったとするモデル、の4つのモデルを精子濃度の経年変化を推定する際の回帰方法として比較した場合、(1)よりも残りの3つのモデルの方が当てはまりが良いことが示されている¹⁷⁾。そして、(2)－(4)のモデルに基づいた推定では精子濃度は1970年代以降一定であるかむしろ上昇している事になり、Carlsenらのデータは精子濃度の低下を示すものとはいえない、との指摘がある³⁾¹⁷⁾。しかし、精子濃度が1970年代以降上昇しているように見えるのは欧米以外の国々のデータのためであり、これらを除外して欧州および米国のデータを個別に解析すると、上記の(1)－(3)のいずれのモデルを用いた場合でも期間を通して精子濃度の低下が認められた、との擁護論も最近出されている²³⁾。

4. 精子濃度の地域差を考慮していない

精子濃度には国によって大きな違いがあることが分かっており¹³⁾²⁵⁾、また、同じ国内でも地域によって精子濃度にばらつきがあることが示されている¹²⁾。Carlsenらの研究で解析対象となった61編の論文の調査対象国は21カ国にも及び、そのうち1970年代以前・以降の両方で調査対象となった国は2カ国(米国、デンマーク)にすぎない⁸⁾。また、米国が調査対象となった28編の論文の中で、調査人数が100名以上で1970年代以前に発表された5編の論文のうちの4編がニューヨークのデータであるのに対して、1970年代以降の3編の論文ではニューヨークのデータは1編しかない¹³⁾。Fischらが行った米国内の3地域(ニューヨーク、ミネソタ、カリフォルニア)の精子バンクでの精子濃度の経年変化に関する調査では、この3地域で精子濃度には明確な差があり、精子濃度が最も高いニューヨ

ークと最も低いカリフォルニアでは2倍近い差があることが示されている¹²⁾。Carlsen らの研究での解析対象人数の中で1970年代以前では約90%，1970年代以降では約50%を米国のデータが占めていることを考えると、この研究で見られた精子濃度の低下は米国のデータの発表時期による地域的偏り（例えばニューヨークのデータが占める割合の違い）を反映しているのにすぎない可能性も考えられる¹²⁾¹³⁾。前述のように、Carlsen らのデータを欧州および米国について個別に解析した場合でも精子濃度の低下が認められたとする報告もあるが²³⁾、この場合でも欧州および米国内の地域差は考慮されておらず、十分な反証にはなっていないと考える。

Carlsen らの研究以降に発表された精子濃度の経年変化に関する研究

著者が Medline で調べた範囲内では、Carlsen らの研究以降1997年までに16編の精子濃度の経年変化に関する論文が発表されている。その内容は、(1)精液の検査年と精子濃度との間の関係を調べたもの、(2)精液提供者の生年と精子濃度との間の関係を調べたもの、の二つに大別される。

1. 精液の検査年と精子濃度との間の関係を調べたもの（表1）

Carlsen らの研究を除くと11編の論文が発表されており、このうち精子濃度の低下を認めた論文が3編¹⁾²⁾¹⁴⁾、認めなかった論文が8編⁴⁾⁵⁾⁷⁾¹²⁾¹⁸⁾²²⁾²⁴⁾²⁵⁾である。ただし精子濃度の低下を認めなかった論文のうち3編では精子濃度以外の精液指標（精液量、精子運動能、正常精子の割合など）の悪化を認めている⁴⁾²⁴⁾²⁵⁾。精子濃度の低下を認めたものとしては Auger らの論文が最も有名であろう²⁾。これは、1973年から1992年の間にパリのある精子バンクに精液を提供したドナーを解析対象としたもので、この間に精液1mlあたりの精子数は8,900万個から6,000万個へと30%以上減少した、としている。しかも、禁欲期間や年齢による影響を補正しても精子濃度の経年的低下傾向は依然として認められた。ただし Auger らの研究では妊孕能の確認できなかった男性（過去に子供を設けたことのない男性）は評価対象から外されていることから、彼らの研究結果を一般化することには問題があるとの指摘もある¹²⁾。なお、彼らの研究では指示された禁欲期間がどの程度守られたかも調べられているが、精液提供者の3分の1で指示された禁欲期間が守られておらず²⁾、実際の禁欲期間について精液提供者から情報を得る必要性が示されている。一方、精子濃度の低下を認めなかったものとしては Fisch らの論文が最も研究方法のしっかりしたものであろう¹²⁾。これは1970年から1994年の間に米国内の3つの精子バンクに精液を提供したドナーを解析対象としたものであるが、Auger らの研究とは異なり妊孕能の有無による選別を行っていない。Fisch らの研究では精子濃度はわずかながら上昇傾向にあるとの結果が得られており、これは禁欲期間や年齢による影響を補正しても同様であった。また、彼らの研究から米国内における精子濃度の地域差が明らかになったことについては前述のとおりである¹²⁾。

2. 精液提供者の生年と精子濃度との間の関係を調べたもの（表2）

表1と一部重複する論文があるが、全部で7編の論文が発表されており、そのうちの4編で生年と精子濃度低下との間の因果関係が認められている²⁾¹⁰⁾¹⁵⁾²⁷⁾。このうち Irvine らの論文¹⁵⁾は、1984年から1995年までの間に行われたある研究のために精子を提供した男性577人を解析対象としたものである。Irvine らの論文では精子提供者を生年によって1959年以前、1960年－1964年、1965年－1969年、1970年以降の4群に分けて精子濃度を比較しており、精子濃度は生年の遅い群ほど低い値を示し、1959年以前に生まれた男性では精液1mlあたりの精子数が9,800万個だったものが、1970年以降に生まれた男性では7,800万個と20%以上減少していた、という結果が得られている。ただし、この研究では生年の遅い群ほど精液提供時の年齢が若くなっている（平均年齢は1959年以前生まれでは34歳、1970年以降生まれでは20歳）にもかかわらず禁欲期間による補正も年齢による補正も行われていないため、その結果を疑問視する意見もある（年齢が低い→禁欲期間が短い→精子濃度が低い、という可能性があるという考え方である）¹⁹⁾。同様のことは、Zheng らの研究についてもあてはまる²⁷⁾（De Mouzon らの研究では、精液提供時の年齢に関するデータが示されていない¹⁰⁾）。

表 1 Carlsen らの研究⁶⁾以降に発表された精子濃度の経年変化に関する研究—精液の検査年と精子濃度との間の関係を調べたもの—

著者 (引用文献番号)	対象国 (発表年)	対象期間 (対象人数)	対象者	精子濃度 の低下	禁欲期間お よび年齢に よる補正	備考
Carlsen E et al. (8)	米国他 21 カ国 (1992)	1938-1991 の 61 論文 (14,947 人)	妊孕能の確認された男性 および正常な男性	○	×	精液量も減少
Suominen J et al. (22)	フィンランド (1993)	1958-1992 の 6 論文 (849 人)	妊孕能の確認された男性 および正常な男性	×	×	
Ginsburg J et al. (14)	イングランド (1994)	1978-1983 と 1984-1989 (79 人)	排卵障害でホルモン療法 を受けた女性の男性 配偶者	○	×	
Auger J et al. (2)	フランス (1995)	1973-1992 (1,351 人)	精子バンクへの精子提 供者 (妊孕能のない者 は除外)	○	○	精子運動能と 正常精子の割 合も減少
Van Waelegheem K et al. (24)	ベルギー (1996)	1997-1995 (416 人)	精子バンクへの精子提 供者 (ほとんどが大学 生)	×	×	精子運動能と 正常精子の割 合は減少
Bujan L et al. (7)	フランス (1996)	1977-1992 (302 人)	精子バンクへの精子提 供者 (妊孕能ない者は 除外)	×	×	
Vierula M et al. (25)	フィンランド (1996)	1967-1994 (5,481 人)	不妊夫婦の男性配偶者	×	○	精液量は減少
Fisch H et al. (12)	米国 (1996)	1970-1994 (1,283 人)	精子バンクへの精子提 供者 (妊孕能による除 外は行わず)	×	○	
Paulsen CA et al. (18)	米国 (1996)	1972-1993 (510 人)	正常な男性 (ほとんど がワシントン大学の卒 業生および大学院生)	×	×	
Adamopoulos DA et al. (1)	ギリシャ (1996)	1977-1993 (2,385 人)	不妊夫婦の男性配偶者	○	×	精液量も減少
Benshusan A et al. (4)	イスラエル (1997)	1980-1995 (188 人)	精子バンクへの精子提 供者 (ほとんどが医学 生)	×	×	正常精子の割 合は減少
Berling S et al. (5)	スウェーデン (1997)	1985-1995 (718 人)	不妊夫婦の男性配偶者	×	×	

ま と め

日本では精子濃度の低下を認めた研究が一部のマスコミによって偏って取り上げられた感があり、ヒトの精子数減少を既定事実として「環境ホルモン」との因果関係を論ずる向きがあるが、本稿で示したようにこれまでに報告されている研究結果は必ずしもそれを支持するものばかりではない。ヒトの精液の精子濃度が低下しているのか否かについては正直言ってよく分からない、というのが正しい現状認識であるとする。

また、精子濃度が禁欲期間や年齢の影響を強く受けることは本稿でも述べたが、Carlsen らの研究以降に発表され

表 2 Carlsen らの研究⁸⁾以降に発表された精子濃度の経年変化に関する研究—精液提供者の生年と精子濃度との間の関係を調べたもの—

著者 (引用文献番号)	対象国 (発表年)	調査期間 (対象人数)	対象者	精液提供者の生年 と精子濃度低下と の間の因果関係	禁欲期間お よび年齢に よる補正	備考
Auger J et al. (2)	フランス (1995)	1973-1992 (1,351 人)	精子バンクへの精子提 供者 (妊娠能のない者 は除外)	○	○	精子運動能の減 少や正常精子の 割合の減少とも 因果関係あり
Irvine S et al. (15)	スコットランド (1996)	1984-1995 (577 人)	妊娠能の確認された男 性および正常な男性	○	×	
Vierula M et al. (25)	フィンランド (1996)	1967-1994 (5,481 人)	不妊夫婦の男性配偶者	×	○	
De Mouzon J et al. (10)	フランス (1996)	1989-1994 (7,714 人)	卵管の障害で体外受精 を受けた女性の男性配 偶者	○	×	
Berling S et al. (5)	スウェーデン (1997)	1985-1995 (718 人)	精子バンクへの精子提 供者 (ほとんどが大学 生)	×	×	
Rasmussen PE et al. (20)	デンマーク (1997)	1990-1996 (1,055 人)	女性配偶者に原因があ り体外受精を受けた夫 婦の男性配偶者	×	×	
Zheng Y et al. (27)	デンマーク (1997)	1968-1991 (8,608 人)	不妊夫婦の男性配偶者	○	×	正常精子の割 合の減少とも 因果関係あり

た精子濃度の経年変化に関する研究の中でこれらの影響を考慮したものはごく少数しかないので、その結果にはどうしても不確かさがつきまとっている。これは、これらの研究の中で精子濃度の経年的低下を予想して対象集団が設定されたものがなく(当然といえば当然であるが)、そのため精子提供者に関する情報の収集が不十分だったためである。今後、日本においても同様の研究がいくつも進められることになると思うが、この点については十分な配慮が必要であると考えらる。

稿を終えるにあたり貴重な御示唆をいただいた井上尚英教授に深く謝意を表する。

文 献

- 1) Adamopoulos, DA, Pappa A, Nicopoulos S, Andreou E, Karamertzanis M, Michopoulos J, Deligianni V and Simou M: Seminal volume and total sperm number trends in men attending subfertility clinics in Greater Athens area during the period 1977-1993. Hum Reprod 11: 1936-1941, 1996.
- 2) Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F and Jouannet P: Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. N Engl J Med 322: 281-285, 1995.
- 3) Bahadur G, Ling KLE and Katz M: Statistical modeling reveals demography and time are the main contributing factors in global sperm count changes between 1938 and 1996. Hum Reprod 11: 2635-2639, 1996.
- 4) Benshushan A, Shosani O, Paltiel O, Schenker JG and Lewin A: Is there really a decrease in sperm parameters among healthy young men? A survey of sperm donations during 15 years. J Assist Reprod Gene

14, 347-353, 1997.

5) Berling S and Wölner-Hanssen P: No evidence of deteriorating semen quality among men in infertile relationships during the last decade: a study of males from Southern Sweden. *Hum Reprod* 12 : 1002-1005, 1997.

6) Bromwich P, Cohen J, Stewart I and Walker A: Decline in sperm counts: an artefact of changed reference range of "normal"? *BMJ* 309 : 19-22, 1994.

7) Bujan L, Mansat A, Pontonnier F and Mieusset R: Time series analysis of sperm concentration in fertile men in Toulouse, France between 1977 and 1992. *BMJ* 312 : 471-472, 1996.

8) Carlsen E, Giwercman A, Keiding N and Skakkebaek NE: Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 305 : 609-613, 1992.

9) Cooper TG, Keck C, Oberdieck U and Nieschlag E: Effects of multiple ejaculations after extended periods of sexual abstinence on total, motile and normal sperm numbers, as well as accessory gland secretions, from healthy normal and oligospermic men. *Hum Reprod* 8 : 1251-1258, 1993.

10) De Mouzon J, Thonneau P, Spira A and Multigner L: Declining sperm count. *BMJ* 313 : 43, 1996.

11) Farrow S: Falling sperm quality: fact or fiction? *BMJ* 309 : 1-2, 1994.

12) Fisch H, Feldshuh J, Goluboff ET, Broder SJ, Olson JH and Barad DH: Semen analyses in 1,283 men from the United States over a 25-year period: no decline in quality. *Fertil Steril* 65, 1009-1014, 1996.

13) Fisch H and Goluboff ET: Geographic variations in sperm counts: a potential cause of bias in studies of semen quality. *Fertil Steril* 65 : 1044-1046, 1996.

14) Ginsburg J, Okolo S, Prelevic G and Hardiman P: Residence in the London area and sperm density. *Lancet* 343 : 230, 1994.

15) Irvine S, Cawood E, Richardson D, MacDonald E and Aitken J: Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. *BMJ* 312 : 467-471, 1996.

16) Lerchl A and Nieschlag E: Decreasing sperm counts? A critical (re)view. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 104 : 301-307, 1996.

17) Olsen GW, Ross CE, Bodner KM, Lipshultz LI and Ramlow JM: Have sperm counts been reduced 50 percent in 50 years? A statistical model revisited. *Fertil Steril* 63 : 887-893, 1995.

18) Paulsen A, Berman NG and Wang C: Data from men in greater Seattle area reveals no downward trend in semen quality: further evidence that deterioration of semen quality is not geographically uniform. *Fertil Steril* 65 : 1015-1020, 1996.

19) Raab G: Results of Scottish study may be due to confounding with age. *BMJ* 313 : 44, 1996.

20) Rasmussen PE, Erb K, Westergaard LG and Laursen SB: No evidence for decreasing semen quality in four birth cohorts of 1,055 Danish men born between 1950 and 1970. *Fertil Steril* 68 : 1059-1064, 1997.

21) Schwartz D, Laplanche A, Jouannet P and David G: Within-subject variability of human semen in regard to sperm count, volume, total number of spermatozoa and length of abstinence. *J Reprod Fert* 57 : 391-395, 1979.

22) Suominen J and Vierula M: Semen quality of Finnish men. *BMJ* 306 : 1579, 1993.

23) Swan SH, Elkin EP and Fenster L: Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data. *Environ Health Perspect* 105 : 1228-1232, 1997.

24) Van Waelegheem K, De Clercq N, Vermeulen L, Schoonjans F and Comhaire F: Deterioration of sperm quality in young healthy Belgian men. *Hum Reprod* 11 : 325-329, 1996.

25) Vierula M, Niemi M, Keiski A, Saaranen M, Saarikoski S and Suominen J: High and unchanged sperm counts of Finnish men. *Int J Androl* 19 : 11-17, 1996.

26) WHO: Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction. 3rd edition. Cambridge University Press, Cambridge, 1992.

27) Zheng Y, Bonde JPE, Ernst E, Mortensen JT and Egense J: Is semen quality related to the year of birth among Danish infertility clinics? *Int J Epidemiol* 26 : 1289-1297, 1997.